

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

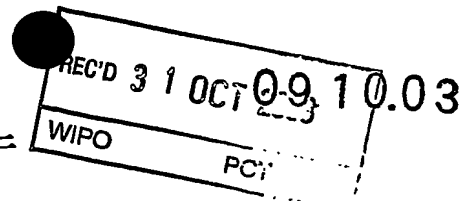
Date of mailing (day/month/year) 07 November 2003 (07.11.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 03041PCT	
International application No. PCT/JP03/12942	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant	International filing date (day/month/year) 09 October 2003 (09.10.03) Priority date (day/month/year) 09 October 2002 (09.10.02)

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
09 Octo 2002 (09.10.02)	2002/296533	JP	31 Octo 2003 (31.10.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Hitomi ODAKA (Fax 338 9090) Telephone No. (41-22) 338 9417
--	---

Rec'd PCT/PTO 30 MAR 2005



日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/12342

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年10月 9日

出願番号
Application Number: 特願2002-296533
[ST. 10/C]: [JP 2002-296533]

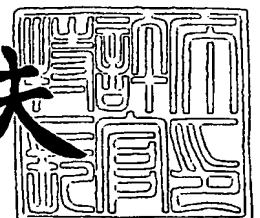
出願人
Applicant(s): ダイセル化学工業株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2003-3059453

【書類名】 特許願

【整理番号】 102DK081

【提出日】 平成14年10月 9日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 30/48

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県新井市新工町 1 - 2

【氏名】 池田 浩和

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1 - 1 4 - 1 4

【氏名】 大西 敦

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県姫路市網干区垣内北町 5 6 4 - 1 6

【氏名】 村角 公一

【特許出願人】

【識別番号】 000002901

【氏名又は名称】 ダイセル化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100063897

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 馨

【電話番号】 03(3663)7808

【選任した代理人】

【識別番号】 100076680

【弁理士】

【氏名又は名称】 溝部 孝彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100087642

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 聡

【選任した代理人】

【識別番号】 100091845

【弁理士】

【氏名又は名称】 持田 信二

【選任した代理人】

【識別番号】 100098408

【弁理士】

【氏名又は名称】 義経 和昌

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010685

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学異性体分離用充填剤の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 攪拌装置内において、攪拌操作により、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液とを接触させ、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる製造方法であり、

攪拌装置として二軸縦型攪拌装置を用い、

多孔質担体に、光学活性な高分子化合物の担持量が 23 質量%以上となるように担持させる光学異性体分離用充填剤の製造方法。

【請求項 2】 攪拌装置内において、攪拌操作により、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液とを接触させ、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる製造方法であり、

攪拌装置として二軸縦型攪拌装置を用い、

二軸縦型攪拌装置内に多孔質担体を仕込んだ後に、所要量を複数に分割した光学活性な高分子化合物溶液又は分散液の一部を添加し、二軸縦型攪拌装置による攪拌操作により、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる第 1 工程と

光学活性な高分子化合物が担持された多孔質担体を乾燥し、溶媒を除去する第 2 工程の処理をした後、

更に残部の光学活性な高分子化合物溶液又は分散液を用い、前記第 1 工程と第 2 工程の組み合わせを複数回繰り返し、

多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる光学異性体分離用充填剤の製造方法。

【請求項 3】 第 1 工程と第 2 工程の組み合わせを 2～6 回繰り返す請求項 2 記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

【請求項 4】 多孔質担体が、平均粒径が $1 \sim 300 \mu\text{m}$ で、平均細孔径が $200 \sim 8000 \text{ \AA}$ のものである請求項 1～3 のいずれか 1 記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

【請求項 5】 光学活性な高分子化合物が、多糖誘導体である請求項 1～4

のいずれかに記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

【請求項 6】 光学異性体分離用充填剤が、擬似移動床式クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤である請求項 1～5 のいずれかに記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、光学異性体分離用充填剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

従来、二種以上の成分を含有する異性体混合溶液等の原料の中から必要な成分を分離する技術として、液体クロマトグラフィー、超臨界クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等が使用され、環境分析、代謝分析、不純物分析等の様々な分析に用いられている。

【0003】

これらの分離技術は分析技術の一つであり、複数の成分を含む混合物から特定の成分を高純度で大量に分離する技術とは異なる側面を有する。つまり、分析技術における「分離」という概念は、複数の成分を含有する混合物中の各成分を同定するのに必要な精度で分離することを意味し、「分離」とはいつでも、大量に分離する、及び不純物の混入を避けることではない。

【0004】

一方、生理活性物質の分離、光学活性物質の対掌体の分離という場合の分離は、高純度で単一物質を分離することが要求される。したがって、例えば光学活性物質を分離する場合、化学分析レベルの分離技術では、高純度で大量に光学活性物質を分離することはできない。

【0005】

ところで、高純度で工業的な分離を目指して擬似移動床式クロマトグラフィー分離方法が行われ始めている。このような状況において、光学異性体分離用充填剤の需要は増加し、安定した品質を有する光学異性体分離用充填剤を大量に生産

する技術が必要になってきた。

【0006】

光学異性体分離用充填剤を製造する方法としては、岡本らによる多糖誘導体溶液にシリカゲルを浸漬させ、溶剤を溜去する方法 (Y.Okamoto, M.Kawashima and K.Hatada, j. Am. Chem., 106, 5357, 1984)、特公昭3-2009号公報に記載されている高速気流中衝撃法、特開昭63-84626号公報に記載されているような、噴霧により担持する方法等を挙げることができる。

【0007】

これらの方法は、数100g程度の光学異性体分離用充填剤を製造するといった実験室レベルで追試を行うと、ある程度満足できる分離性能を有する光学異性体分離用充填剤を形成することができる。

【0008】

しかしながら、製造規模を拡大して例えば約1kg～数十kg程度の規模で光学異性体分離用充填剤を製造しようとする、分離性能の良好な光学異性体分離用充填剤を必ずしも得ることができないことが判明した。例えば、規模を拡大したこれらの方法で得られる光学異性体分離用充填剤は、担体に多糖誘導体等を均一に担持することが困難であること、担体における細孔の内部にまで多糖誘導体等を担持させることが困難であること、担持した後において担体に残留する溶剤が不均一になっていること、担体に担持されずに多糖誘導体等が凝集してなる粒子が生じること、等が原因となって分離性能が実用的とは言えない程度に低かった。

【0009】

また、光学異性体分離用充填剤をカラムに充填して光学異性体を分離する際に、液やガス、超臨界流体を流通させるためには圧力損失が少ない方が好ましい。したがって、担体を破壊してしまうような製造方法は、一般に採用することができず、実験室レベルで良好ではあっても、規模を拡大して工業的生産レベルで光学異性体分離用充填剤を製造する場合には、担体と多糖誘導体等との混合攪拌動力が大きくなり、あるいはその他の諸条件の変化により、必ずしも良好な結果が得られていない。

【0010】

本発明は、高い分離性能を有し、実験室レベルから工業的生産レベルまでに適用でき、特に擬似移動床式クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤として適した光学異性体分離用充填剤の製造方法を提供することを課題とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】

請求項1の発明は、課題の解決手段として、攪拌装置内において、攪拌操作により、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液とを接触させ、多孔質担体に光学活性な高分子化合物溶液を担持させる製造方法であり、

攪拌装置として二軸縦型攪拌装置を用い、

多孔質担体に、光学活性な高分子化合物の担持量が23質量%以上となるように担持させる光学異性体分離用充填剤の製造方法を提供する。

【0012】

二軸縦型攪拌装置内における多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液との接触に際しては、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液の仕込みと、二軸縦型攪拌装置による攪拌の順序は、仕込んだ後に攪拌を開始する方法、仕込みと攪拌を並行して行う方法、攪拌を開始した後に仕込む方法のいずれでも適用できる。

【0013】

光学活性な高分子化合物の担持量は、光学異性体分離用充填剤中の割合であり、実質的には、次式：光学活性な高分子化合物の質量／（多孔質担体の質量＋光学活性な高分子化合物の質量）×100、から求められる値となる。

【0014】

請求項2の発明は、上記課題の他の解決手段として、攪拌装置内において、攪拌操作により、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液とを接触させ、多孔質担体に光学活性な高分子化合物溶液を担持させる製造方法であり、

攪拌装置として二軸縦型攪拌装置を用い、

二軸縦型攪拌装置内に多孔質担体を仕込んだ後に、所要量を複数に分割した光学活性な高分子化合物溶液の一部を添加し、二軸縦型攪拌装置による攪拌操作により、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる第1工程と、

光学活性な高分子化合物が担持された多孔質担体を乾燥し、溶媒を除去する第2工程の処理をした後、

更に残部の光学活性な高分子化合物溶液を用い、前記第1工程と第2工程の組み合わせを複数回繰り返す、

多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる光学異性体分離用充填剤の製造方法を提供する。

充填剤において、光学活性な高分子化合物（多糖誘導体等）を担持する多孔質担体（シリカゲル等）は、多数の空隙（開孔）を有している。分離対象となる光学異性体は、この空隙にある高分子化合物に吸着されることになるため、この空隙の割合は、高分子化合物の担持量及び分離性能を規定する上で重要となる。この空隙を多孔質担体全体に対する比率で示すと、空隙体積／多孔質担体の体積（以下、この式から求められる比率を「空隙比率」と称する。）、となる。所定の空隙比率を有する多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させると、空隙に光学活性な高分子化合物が付着するため、空隙体積が減少して空隙比率が変化する。このとき、上記したとおり、第1及び第2工程の組み合わせを複数回繰り返すことにより、空隙体積、空隙比率、及び高分子化合物の担持量の制御が容易となるので、分離性能の制御も容易となるので好ましい。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明の製造方法は、二軸縦型攪拌装置内において、攪拌下、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液とを接触させ、多孔質担体に光学活性な高分子化合物溶液を担持させる。

【0016】

二軸縦型攪拌装置内における多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液とを接触させるに際しては、

（a）二軸縦型攪拌装置内に多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液を仕込んだ後、攪拌装置により攪拌する方法。但し、このときの仕込み順序、仕込み方法は、適宜改変できる；

(b) 二軸縦型攪拌装置内に多孔質担体を投入し、攪拌装置による攪拌と並行して光学活性な高分子化合物の投入を行う方法。但し、このときの投入順序及び投入方法は適宜改変できる；

(c) 二軸縦型攪拌装置による攪拌を開始した後、二軸縦型攪拌装置内に多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液を投入する方法。但し、このときの投入順序及び投入方法は適宜改変できる；

のいずれの方法でも適用できるが、本発明では、多孔質担体への光学活性な高分子化合物の担持性能を高めるため、(b)の方法が好ましい。

【0017】

二軸縦型攪拌装置は、多孔質担体及び光学活性な高分子化合物溶液を収容する攪拌槽と、この槽内を攪拌することができる2本の攪拌手段（攪拌翼）とを備えたものである。なお、必要に応じて、加熱装置（例えば、加熱ジャケット）を備えていても良い。

【0018】

2本の攪拌翼は、それぞれが自転しながら公転するように動作するものが好ましい。2つの攪拌翼の自転方向は、同一でも異なっても良い。2本の攪拌翼の公転は、図1に示されるようなハイポ・サイクロイド曲線又は図2に示されるようなハイパー・サイクロン曲線のような軌跡を描くようにすることが好ましい。

【0019】

2本の攪拌翼がこのような動作をすることにより、多孔質担体への光学活性な高分子化合物の担持性能（担持の均一性、処理量の増大等）を向上できるほか、光学活性な高分子化合物がだま（粒状の塊）になることが防止されるので、使用した光学活性な高分子化合物のほぼ全量を担持させることができる。特に、2本の攪拌翼の公転軌跡が、ハイポ・サイクロイド曲線又はハイパー・サイクロン曲線であると、攪拌槽内での死点なくなり、攪拌されずに滞留する被混合物（多孔質担体と光学活性な高分子化合物）がなくなるため、担持性能をより高めることができる。

【0020】

2本の攪拌翼は、湾曲状攪拌棒であっても、湾曲状攪拌リングであっても良い。攪拌翼が湾曲状攪拌棒である場合には、フック状、碇型フック状であることが好ましい。

【0021】

このような攪拌翼を用いることにより、2本の攪拌翼が、互いに被混合物を押し付けたり、練り込むように作用するため、加熱ジャケットにより加熱している場合には、加熱ジャケットに接する部分における被混合物の置き換えりが円滑になされるので、熱履歴による悪影響が防止される。その他、だまの発生も防止される。

【0022】

攪拌槽の容量は、実験室規模から工業的生産規模の範囲において、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液の量に応じて適宜設定することができ、例えば、 $0.03 \sim 3 \text{ m}^3$ の範囲で設定できる。

【0023】

多孔質担体としては、多孔質有機担体又は多孔質無機担体を用いることができ、好ましくは多孔質無機担体である。

【0024】

多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ヒドロキシアパタイト等であるが、特に好ましいものはシリカゲルである。なお、シリカゲルを使用する場合は、シリカゲル表面における残存シラノールの影響を排除し、光学活性な高分子化合物との親和性を向上させるため、シリカゲルをシラン化処理（アミノプロピルシランを用いたシラン化処理）、プラズマ処理等により表面処理することが望ましいが、全く表面処理が施されていなくても問題ない。

【0025】

多孔質担体、特にシリカゲルの粒径は、好ましくは $1 \sim 300 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $15 \sim 100 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $20 \sim 50 \mu\text{m}$ であり、平均細孔径

は、好ましくは200~8000 Å、より好ましくは200~4000 Å、さらに好ましくは300~2000 Åである。なお、多孔質担体の粒径が、実質的に充填剤の粒径になる。

【0026】

多孔質担体の平均細孔径が前記範囲内であると、光学活性な高分子化合物溶液が細孔内に十分に浸透され、光学活性な高分子化合物が細孔内壁に均一に付着されやすくなるので好ましい。更に、細孔が閉塞されてしまうことがないため、充填剤の圧力損失を低く維持できる。

【0027】

光学活性な高分子化合物としては、多糖誘導体を用いることが好ましい。多糖誘導体を導く多糖としては、合成多糖、天然多糖及び天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでもよいが、好ましくは結合様式の規則性の高いものが望ましい。

【0028】

例示すれば β -1, 4-グルカン(セルロース)、 α -1, 4-グルカン(アミロース、アミロペクチン)、 α -1, 6-グルカン(デキストラン)、 β -1, 6-グルカン(ブスツラン)、 β -1, 3-グルカン(例えばカードラン、シゾフィラン等)、 α -1, 3-グルカン、 β -1, 2-グルカン(Crown Gall多糖)、 β -1, 4-ガラクトン、 β -1, 4-マンナン、 α -1, 6-マンナン、 β -1, 2-フラクタン(イヌリン)、 β -2, 6-フラクタン(レバン)、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 3-キシラン、 β -1, 4-キトサン、 α -1, 4-N-アセチルキトサン(キチン)、プルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉も含まれる。

【0029】

これらの中でも、高純度の多糖を容易に入手できるセルロース、アミロース、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 4-キトサン、キチン、 β -1, 4-マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。

【0030】

多糖の数平均重合度（1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数）は、好ましくは5以上、より好ましくは10以上であり、特に上限はないが、1000以下であることが取り扱いの容易さの点で好ましく、より好ましくは5～1000、更に好ましくは10～1000、特に好ましくは10～500である。

【0031】

多糖誘導体は、上記した多糖の水酸基の一部又は全部に水酸基と反応可能な官能基を有する化合物を、エステル結合、ウレタン結合、エーテル結合等させることにより、得られるものを用いることができる。

【0032】

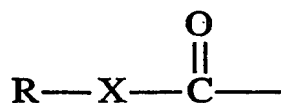
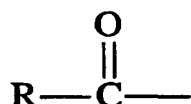
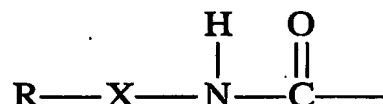
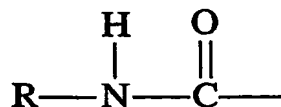
水酸基と反応しうる官能基を有する化合物としては、イソシアン酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハロゲン化物、酸アミド化合物、ハロゲン化合物、アルデヒド、アルコールあるいはその他脱離基を有する化合物であればいかなるものでもよく、これらの脂肪族、脂環族、芳香族、ヘテロ芳香族化合物を用いることができる。

【0033】

特に好ましい多糖誘導体として、多糖エステル誘導体及び多糖カルバメート誘導体を挙げることができる。この多糖エステル誘導体又は多糖カルバメート誘導体としては、多糖の有する水酸基又はアミノ基上の水素原子の一部又は全部を下記の式のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる化合物を挙げることができる。

【0034】

【化1】



【0035】

〔式中、Rはヘテロ原子を含んでもよい芳香族炭化水素基であり、無置換であっても、又は炭素数1～12のアルキル基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数1～12のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基及び炭素数1～8のアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基で置換されていても良い。

【0036】

これらの中でも特に好ましい基としては、前記芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、フリル基、チオニル基、ピリル基、ベンゾフリル基、ベンズチオニル基、インジル基、ピリジル基、ピリミジル基、キノリル基、イシキノリル基などを挙げることができる。これらの中でも好ましいのは、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基

などであり、特に好ましいのはハロゲン化フェニル基及びアルキルフェニル基である。

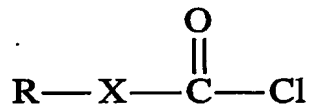
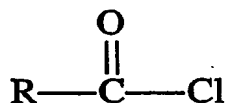
【0037】

Xは炭素数1～4の炭化水素基であり、二重結合又は三重結合を含んでいても良い。Xとしては、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、エチリデン基、エテニレン基、エチニレン基、1，2-又は1，3-プロピレン基、1，1-又は2，2-プロピリジン基等を挙げることができる。]

多糖のカルバメート誘導体は、下記の式(化5)又は(化6)で示されるイソシアネートと多糖とを反応させることにより、また、多糖のエステル誘導体は下記の式(化7)又は(化8)で示される酸クロリドと多糖とを反応させることにより、製造することができる。

【0038】

【化2】



【0039】

(ただし、式中、R及びXは前記と同様の意味を示す。)

多糖誘導体における置換基の導入率は、好ましくは10%~100%、より好ましくは30%~100%、更に好ましくは80%~100%である。前記導入率が10%以上であると、光学分割能力が向上するので好ましい。前記導入率が30%以上であると、光学分割しようとする光学異性体混合物の種類、濃度に拘わらず、十分な分離性能を発揮できるので好ましい。前記導入率が80%以上であると、特に光学異性体の分離能に優れた粒子を得ることができるので好ましい。前記置換基の導入率は、例えば、置換基導入の前後における炭素、水素、及び窒素の変化を元素分析により調べることによって求めることができる。

【0040】

光学活性な高分子化合物溶液又は分散液は、上記した多糖誘導体等の高分子化合物と有機溶媒とからなるものである。

【0041】

有機溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；安息香酸メチル等の安息香酸アルキルエステル等を含む芳香族カルボン酸アルキルエステル；メチルアセトアミド、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化合物等を挙げることができる。

【0042】

光学活性な高分子化合物と有機溶媒との混合比率は、光学活性な高分子化合物100質量部に対して、有機溶媒は、好ましくは300~10,000質量部、より好ましくは300~1,000質量部である。

【0043】

多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液との割合は、多孔質担体100質量部に対して、光学活性な高分子化合物溶液又は分散液は、好ましくは100~500質量部、より好ましくは100~300質量部である。

【0044】

二軸縦型攪拌装置の攪拌槽容量に対する多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液の合計体積は、攪拌槽容積1m³に対し、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液の合計体積が、好ましくは0.1~0.8m³、より好ましくは0.2~0.5m³である。

【0045】

攪拌時の温度条件は、好ましくは室温～80℃、より好ましくは室温～60℃である。

【0046】

攪拌翼の操作条件は、攪拌槽の容量、多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液の使用量、攪拌翼の形状、攪拌翼の回転速度、攪拌翼の回転軌跡等の要素により異なるが、上記した各要素の数値範囲を満たすとき、10～300分間程度攪拌することにより、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させることができる。

【0047】

二軸縦型攪拌装置内において多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液又は分散液とを攪拌する際、光照射、 γ 線等の放射線照射、マイクロ波等の電磁波照射を行い、多孔質担体と光学活性な高分子化合物との結合力を高めるようにすることもできる。

【0048】

以上の二軸縦型攪拌装置を用いた攪拌処理により、多孔質担体に光学活性な高分子化合物が担持される。この担持状態は、多孔質担体と光学活性な高分子化合物との組み合わせにより異なり、多孔質担体に光学活性な高分子化合物が単に付着した状態のものから、多孔質担体と光学活性な高分子化合物が化学的に結合されたものまでである。よって、多孔質担体と光学活性な高分子化合物との結合力を高めるため、必要に応じて、上記したような、光照射、 γ 線等の放射線照射、マイクロ波等の電磁波照射処理をすることもできる。

【0049】

攪拌処理の終了後、乾燥処理をして有機溶媒を除去した後、更に必要に応じて、振動ふるい、サイクロン、風力分級、湿式分級等の分級処理、洗浄処理及び乾燥処理をすることができる。

【0050】

以上の製造方法により、多孔質担体に、光学活性な高分子化合物の担持量が23質量%以上となるように担持させた光学異性体分離用充填剤を得ることができる。

る。

【0051】

本発明の製造方法は、上記したとおり、二軸縦型攪拌装置内において多孔質担体と光学活性な高分子化合物溶液とを接触させるに際して、方法（b）を適用することが好ましいが、以下のとおり、方法（b）を改変することが、本発明の課題を解決する上で、特に好ましい。

【0052】

まず、二軸縦型攪拌装置内に多孔質担体を仕込んだ後に、所要量を複数に分割した光学活性な高分子化合物溶液又は分散液の一部を添加する。このときの分割数は特に制限されるものではないが、好ましくは2～6分割、より好ましくは2～4分割である。

【0053】

次に、二軸縦型攪拌装置による攪拌操作により、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる。

【0054】

次に、光学活性な高分子化合物が担持された多孔質担体を乾燥し、溶媒を除去する。

【0055】

以上の組み合わせを全体で一つの処理として、この処理を複数回、好ましくは2～6回、より好ましくは2～4回繰り返す。各回ごとに添加する光学活性な高分子化合物溶液又は分散液は、同量であっても、異なる量であっても良い。

【0056】

本発明の製造方法により得られた光学異性体分離用充填剤は、数mg～数kgの光学活性体取得を目的とする、擬似移動床式クロマトグラフィーの分取用カラムに好ましく使用される。

【0057】

このカラムは、分離性能を高める観点から、カラム1本の長さ（L）とカラム内径（D）との比率、 L/D が、好ましくは0.01～100、より好ましくは0.01～60、さらに好ましくは0.01～30である。

【0058】

擬似移動床式クロマトグラフィーによる吸着分離は、基本的操作として次に示す吸着操作、濃縮操作、脱着操作及び脱離回収操作を連続的に循環させて実施する。

【0059】

(1) 吸着操作

光学異性体混合物が光学異性体分離用充填剤と接触し、吸着されやすい光学異性体（強吸着成分）が吸着され、吸着されにくい他の光学異性体（弱吸着成分）がラフィネート流れとして脱離液とともに回収される。

【0060】

(2) 濃縮操作

強吸着成分を吸着した光学異性体分離用充填剤は、後で述べるエクストラクトの一部と接触させられ、光学異性体分離用充填剤上に残存している弱吸着成分が追い出され、強吸着成分が濃縮される。

【0061】

(3) 脱着操作

濃縮された強吸着成分を含む光学異性体分離用充填剤は、脱離液と接触させられ、強吸着成分が光学異性体分離用充填剤から追い出され、脱離液を伴ってエクストラクト流れとして回収される。

【0062】

(4) 脱離液回収操作

実質的に脱離液のみを吸着した光学異性体分離用充填剤は、ラフィネート流れの一部と接触し、光学異性体分離用充填剤に含まれる脱離液の一部が脱離液回収流れとして回収される。

【0063】

擬似移動床式クロマトグラフィーによる吸着分離において、上記の吸着操作、濃縮操作、脱着操作及び脱離回収操作を行う際に使用するカラム本数は、上記したL/D比を有するカラムを、全体で4～32本使用することが好ましく、4～12本使用することがより好ましく、4～8本使用することがさらに好ましい。

【0064】

以下、図面に基づいて擬似移動床式クロマトグラフィー法を説明する。図3は、本発明に係わる擬似移動床の一例を示す模式図であり、図4は本発明に係わる擬似移動床の別の例を示す模式図である。図3においては、擬似移動床の主要部である充填床の内部は12個の単位充填床に区分されており、図4においては、8個の単位充填床に区別されているが、それらの数や大きさは光学異性体混合物含有液の組成、流量、圧力損失、装置の大きさなどの要因によって決まるものであり、限定されるものではない。

【0065】

図3において、1～12は充填剤の入った室（吸着室）であり、相互に連結されている。13は脱離液供給ライン、14はエクストラクト抜き出しライン、15は光学異性体含有液供給ライン、16はラフィネート抜き出しライン、17はリサイクルライン、18はポンプを示す。

【0066】

図3で示した吸着室1～12と各ライン13～16の配置の状態では、吸着室1～3で脱着操作、吸着室4～6で濃縮操作、吸着室7～9で吸着操作、吸着室10～12で脱離液回収操作がそれぞれ行われている。このような擬似移動床では、一定時間間隔ごとにバルブ操作により、各供給液及び抜き出しラインを液流れ方向に吸着室1室分だけそれぞれ移動させる。従って、次の吸着室の配置状態では、吸着室2～4で脱着操作、吸着室5～7で濃縮操作、吸着室8～10で吸着操作、吸着室11～12で脱離液回収操作がそれぞれ行われるようになる。このような操作を順次行うことにより、光学異性体の混合物の分離処理が連続的に効率よく達成される。

【0067】

また、図4に示した吸着室1～8と各ライン13～16の配置の状態では、吸着室1で脱着操作、吸着室2～5で濃縮操作、吸着室6～7で吸着操作、吸着室8で脱離液回収操作がそれぞれ行われている。

【0068】

このような擬似移動床では、一定時間間隔ごとにバルブ操作により、各供給液

及び抜き出しラインを液流れ方向に吸着室 1 室分だけそれぞれ移動させる。従って、次の吸着室の配置状態では、吸着室 2 で脱着操作、吸着室 3～6 で濃縮操作、吸着室 7～8 で吸着操作、吸着室 1 で脱離液回収操作がそれぞれ行われるようになる。このような操作を順次行うことにより、光学異性体の混合物の分離処理が連続的に効率よく達成される。

【0069】

本発明の製造方法によれば、多孔質担体に、光学活性な高分子化合物の担持量が 23 質量%以上となるように担持させた光学異性体分離用充填剤を得ることができ、更に目的に応じて、光学活性な高分子化合物の担持量が 60 質量%程度までの光学異性体分離用充填剤を得ることができる。光学異性体分離用充填剤の分離性能の観点からは、光学活性な高分子化合物の担持量を 23～50 質量%に調整することが好ましく、23～40 質量%に調整することがより好ましい。

【0070】

特に、本発明の製造方法の内、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を複数回に分けて担持させる製造方法を適用することにより、所望担持量の光学活性な高分子化合物が担持された光学異性体分離用充填剤を容易に得ることができる。

【0071】

本発明の製造法で得られた光学異性体分離用充填剤は、好ましくは擬似移動床式クロマトグラフィーに適用することで、医薬品、食品、農薬、香料等の分析において、幅広いキラル化合物を、高い生産性で分取して、光学分割する光学異性体分析技術に適用できるほか、擬似移動床式を利用した工業的規模での光学異性体分離にも適用できる。

【0072】

【実施例】

以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、実施例で使用したプラネタリー攪拌型混合機の詳細は、次のとおりである。

【0073】

攪拌翼：2 本（それぞれが自転しながら公転する。但し、自転方向は同一方向

とした。)

攪拌翼形状: 湾曲状攪拌棒 (フック状)

攪拌翼の公転軌跡: 図 1 に示されるようなハイポ・サイクロイド曲線

攪拌槽の容積: 実施例 3 は 10 L, 実施例 3 以外は 0.8 L

攪拌翼の回転数: 自転 45 rpm、公転 23 rpm

攪拌時間: 60 分間

実施例 1 (アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持光学異性体分離用充填剤)

① アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成
窒素雰囲気下、アミロース 100 g と 3, 5-ジメチルフェニルイソシアネート 850 g とを、乾燥ピリジン 4 L 中、100℃で 60 時間加熱攪拌を行った後、メタノール 60 L に注ぎ込んだ。析出した固体を濾取し、メタノール洗浄後、真空乾燥 (60℃、15 時間) を行った。その結果、黄白色の粉状固体 335 g (90%) が得られた。

【0074】

② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの担持

上記①で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 87.5 g を、8.5 倍量 (wt/vol) の酢酸エチル 747 ml に溶解させ、ドープを調製し、これを 4 分割した。

【0075】

次に、プラネタリー攪拌型混合機中に、表面不活性処理が施されたシリカゲル (平均粒子径: 20 μ m、平均細孔径: 1300 Å) 162.5 g を仕込み、上記ポリマードープの 1/4 量を投入した。

【0076】

次に、プラネタリー攪拌型混合機を作動させた。攪拌条件は、上記のとおりである。攪拌は室温で行った。

【0077】

1 回目の攪拌終了後、酢酸エチルを加温下、減圧条件下で溶剤を留去した。こ

のような攪拌操作を4回繰り返すことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持型充填剤を得た。

【0078】

③ 作製充填剤からのHPLC用充填カラム作製

②で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持充填剤を用い、長さ25cm、内径0.46cm ($L/D=54.3$) のステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0079】

実施例2 (アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持光学異性体分離用充填剤)

① アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成
実施例1の①と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0080】

② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの担持

上記①で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 36gを、7.5倍量 (wt/vol) のクロロホルム及びDMAcの混合溶剤 (vol/vol) 277mlに溶解させ、ドープを調製し、4分割した。

【0081】

次に、プラネタリー攪拌型混合機中に、表面不活性処理が施されたシリカゲル (平均粒子径: $20\mu\text{m}$ 、平均細孔径: 1300\AA) 54gを仕込み、上記ポリマードープの1/4量を投入した。

【0082】

次に、プラネタリー攪拌型混合機を作動させた。攪拌条件は、上記のとおりである。攪拌は室温で行った。

【0083】

1回目の攪拌終了後、加温下、減圧条件下で溶剤を留去した。このような攪拌操作を4回繰り返すことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェ

ニルカルバメート) 担持型充填剤を得た。

【0084】

③ 作製充填剤からのHPLC用充填カラム作製

②で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持充填剤を用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0085】

実施例3 (アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持光学異性体分離用充填剤)

① アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成
実施例1の①と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0086】

② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの担持

上記①で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 750gを、8.8倍量 (wt/vol) のクロロホルム及びDMAcの混合溶剤 (vol/vol) 6.6Lに溶解させ、ドープを調製し、3分割した。

【0087】

次に、プラネタリー攪拌型混合機中に、表面不活性処理が施されたシリカゲル (平均粒子径: 20 μ m、平均細孔径: 1300 Å) 1.75kgを仕込み、上記ポリマードープの1/3量を投入した。

【0088】

次に、プラネタリー攪拌型混合機を作動させた。攪拌条件は、上記のとおりである。攪拌は室温で行った。

【0089】

1回目の攪拌終了後、加温下、減圧条件下で溶剤を留去した。このような攪拌操作を3回繰り返すことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持型充填剤を得た。

【0090】

③ 作製充填剤からのHPLC用充填カラム作製

②で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持充填剤を用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0091】

実施例4 (アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持光学異性体分離用充填剤)

① アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

実施例1の①と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0092】

② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの担持

上記①で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 12.5gを、酢酸エチル125ml (10倍量 (wt/vol)) に溶解させ、ドーブを調製し、2分割した。

【0093】

次に、プラネタリー攪拌型混合機中に、表面不活性処理が施されたシリカゲル (平均粒子径: 20 μ m、平均細孔径: 1300 Å) 37.5gを仕込み、上記ポリマードープの1/2量を投入した。

【0094】

次に、プラネタリー攪拌型混合機を作動させた。攪拌条件は、上記のとおりである。攪拌は室温で行った。

【0095】

1回目の攪拌終了後、加温下、減圧条件下で溶剤を留去した。このような攪拌操作をもう1回繰り返すことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持型充填剤を得た。

【0096】

③ 作製充填剤からのHPLC用充填カラム作製

②で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持充填剤を用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0097】

比較例1 (アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持光学異性体分離用充填剤)

① アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成
実施例1の①と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0098】

② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの担持

上記①で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 2.5gを、10倍量 (wt/vol) の酢酸エチル25mlに溶解させた。

【0099】

300ml三口フラスコに入れた実施例1の②で用いた表面不活性処理シリカゲル22.5gに、このポリマードープ全量を加え、羽根型攪拌棒を用い、均一に塗布した。

【0100】

塗布後、加温下、減圧条件下で溶剤留去を行い、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持型充填剤を得た。

【0101】

③ 作製充填剤からのHPLC用充填カラム作製

②で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持充填剤を用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0102】

比較例2 (アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担

持光学異性体分離用充填剤)

① アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成
実施例 1 の①と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0103】

② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの担持

上記①で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 20 g を、クロロホルム及びDMAc (vol/vol) の混合溶剤 200 ml (10 倍量 (wt/vol)) に溶解させ、ドーブを調製し、これを 2 分割した。

【0104】

次に、プラネタリー攪拌型混合機中に、表面不活性処理が施されたシリカゲル (平均粒子径: 20 μ m、平均細孔径: 1300 Å) 80 g を仕込み、上記ポリマードーブの 1/2 量を投入した。

【0105】

次に、プラネタリー攪拌型混合機を作動させた。攪拌条件は上記のとおりである。攪拌は室温で行った。

【0106】

1 回目の攪拌終了後、加温下、減圧条件下で溶剤を留去した。このような攪拌操作を 2 回繰り返すことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持型充填剤を得た。

【0107】

③ 作製充填剤からの HPLC 用充填カラム作製

②で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持充填剤を用い、長さ 25 cm、内径 0.46 cm のステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0108】

比較例 3

① アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

実施例 1 の①と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0109】

② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの担持

上記①で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 20.0 g を、酢酸エチル 150 ml (7.5 倍量 (wt/vol)) に溶解させてドープを調製し、4 分割した。

【0110】

300 ml 三口フラスコに入れた実施例 1 の②で用いた表面不活性処理シリカゲル 30.0 g に、このポリマードープの 1/4 量を投入し、羽根型攪拌棒を用い、均一に塗布した。その後、残りのポリマードープを 3 回に分けて投入し、均一に塗布した。

【0111】

塗布後、加温下、減圧条件にて溶剤留去を行い、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 担持型充填剤を得たが、凝集物が多かったため、カラムの作製は行わなかった。

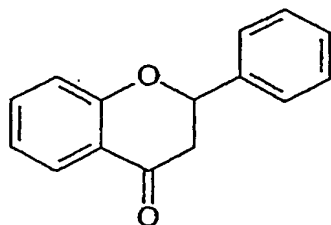
【0112】

応用例 1

実施例 1～5 及び比較例 1 において作製した光学異性体分離用カラムを用い、下記式で表される化合物 I の 50 mg を移動相 (エタノール) 1.0 ml に溶解した溶液 (50 mg/ml) 50 μ l を打込み、それぞれ図 5～図 10 に示すクロマトグラムを得た。

【0113】

【化3】



化合物 I

【0114】

更に、図14に示す小型擬似移動床方式の連続式液体クロマトグラフ分取装置を用い、吸着室1～8に、実施例1～5及び比較例1～4において作製した充填剤を充填して、以下に示す条件で、化合物Iを実際に分取し、各充填剤のラフィネート成分の生産性〔充填剤1kg当たり、1日で分離できるラセミ体の質量(kg)で示す。〕を求めた。結果を表1に示す。得られたラフィネート成分の光学純度は、全て97% ee以上であった。

【0115】

<分取条件>

温度：25℃

移動相：エタノール

ステップタイム：1.5分

フィード濃度（化合物(I)含有エタノール溶液の濃度）50mg/ml

検出波長270nm

なお表2に示す各流速は、以下の意味である。

【0116】

フィード流速：ライン15からの化合物(I)含有エタノール溶液の流速

ラフィネート流速：ライン16の流速

エクストラクト流速：ライン14の流速

脱離液流速：ライン13からのエタノールの流速

【0117】

【表 1】

	実 施 例				比 較 例		
	1	2	3	4	1	2	3
多糖誘導体の担持量 (質量%)	35	40	30	25	10	20	40
担持回数	4	4	3	2	1	1	4
フィード流速(ml/min)	0.90	0.76	1.06	0.94	—	0.79	—
ラフィネート流速 (ml/min)	15.31	20.99	10.87	7.49	—	6.73	—
エクストラクト流速 (ml/min)	5.33	8.61	5.11	3.56	—	3.43	—
脱離液流速(ml/min)	19.74	28.83	14.92	10.12	—	9.37	—
生産性	1.73	1.44	2.03	1.79	—	1.51	—

生産性: kg-rac./kg-CSP/day, —: 分取不能

【0118】

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、多孔質担体に、多糖誘導体の担持量が23質量%以上となるように担持させた光学異性体分離用充填剤が得られる。

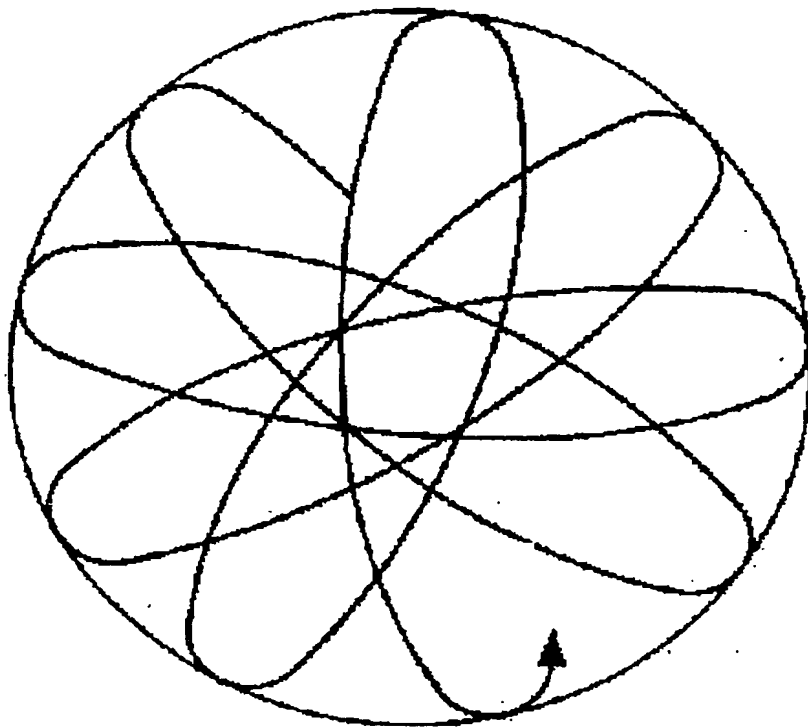
【図面の簡単な説明】

- 【図1】 二軸縦型攪拌装置における攪拌翼の公転軌跡を示す図。
- 【図2】 二軸縦型攪拌装置における攪拌翼の別の公転軌跡を示す図。
- 【図3】 擬似移動床式の一例を示す概念図。
- 【図4】 擬似移動床式の別の例を示す概念図。
- 【図5】 応用例1で得られた、実施例1のカラムを用いたクロマトグラム。
- 【図6】 応用例1で得られた、実施例2のカラムを用いたクロマトグラム。
- 【図7】 応用例1で得られた、実施例3のカラムを用いたクロマトグラム。
- 【図8】 応用例1で得られた、実施例4のカラムを用いたクロマトグラム。
- 【図9】 応用例1で得られた、実施例5のカラムを用いたクロマトグラム。
- 【図10】 応用例1で得られた、比較例1のカラムを用いたクロマトグラム。

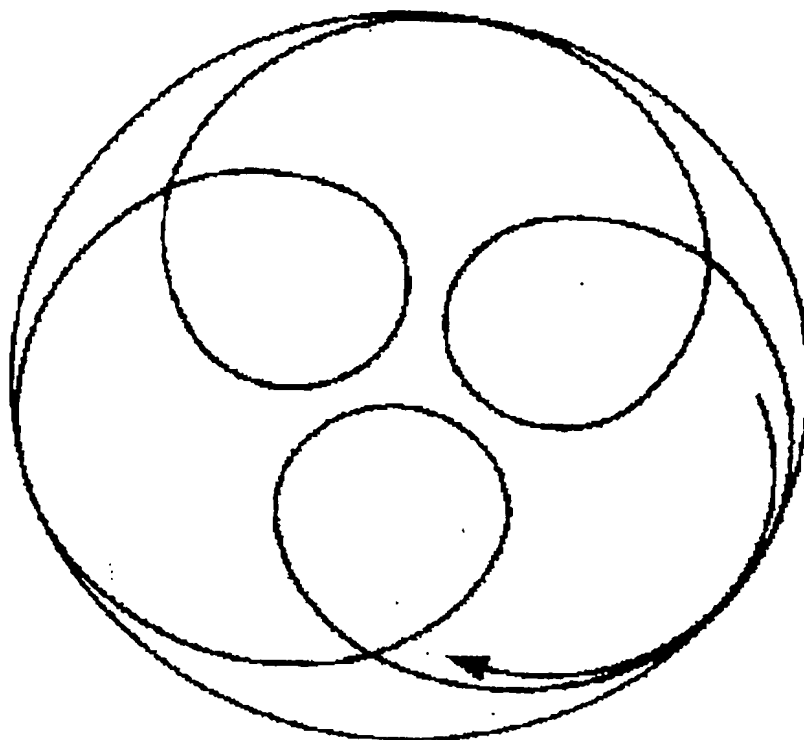
。 【図 11】 応用例 1 で用いた小型擬似移動床方式の連続式液体クロマトグラフ分取装置の概念図。

【書類名】 図面

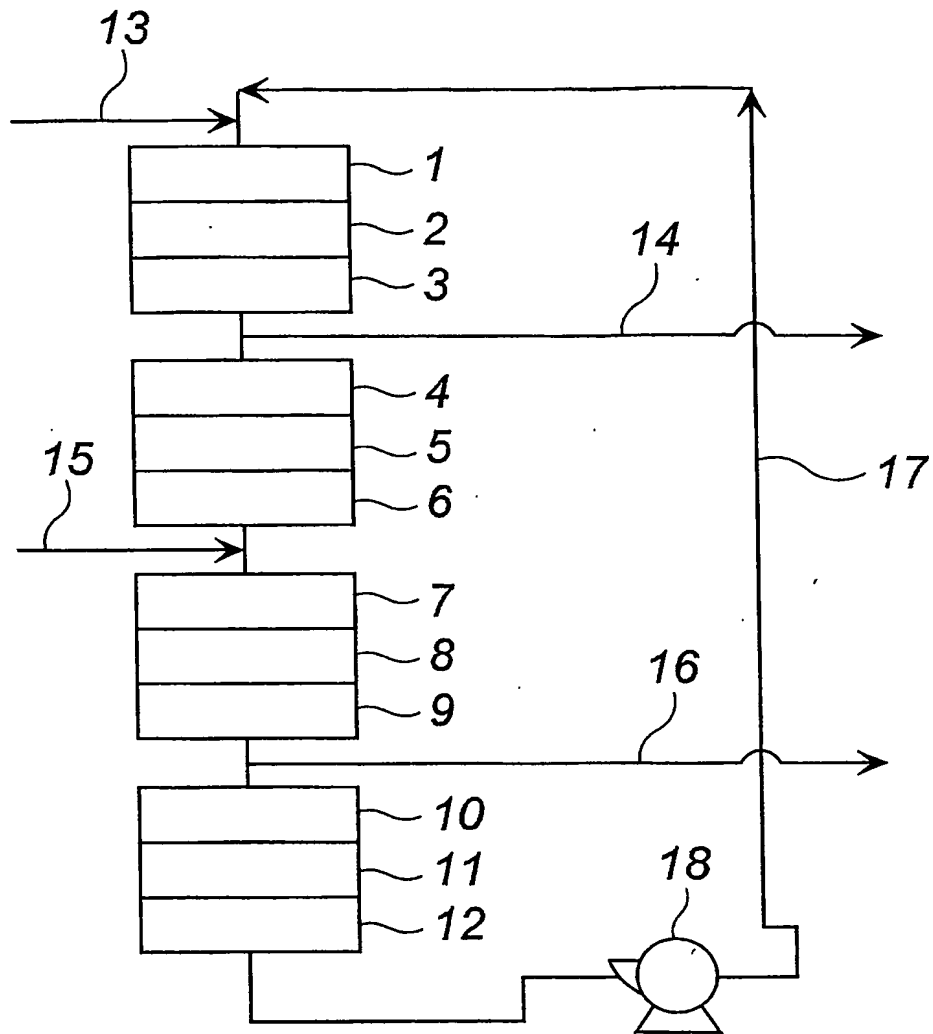
【図 1】



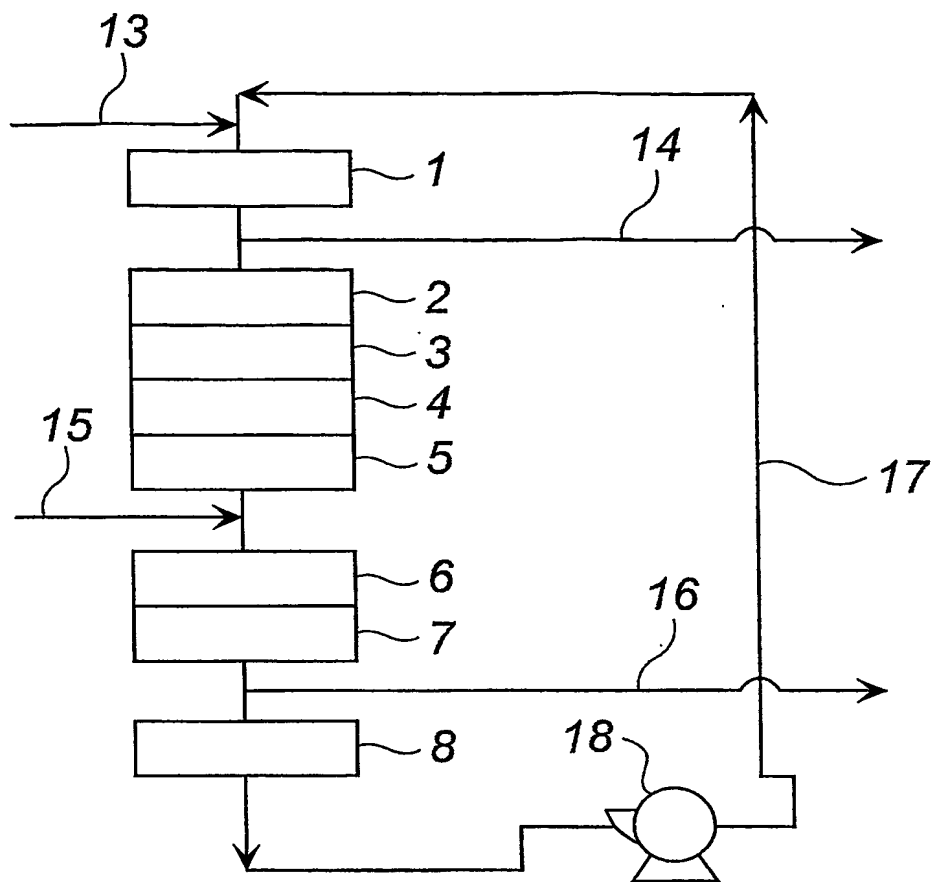
【図 2】



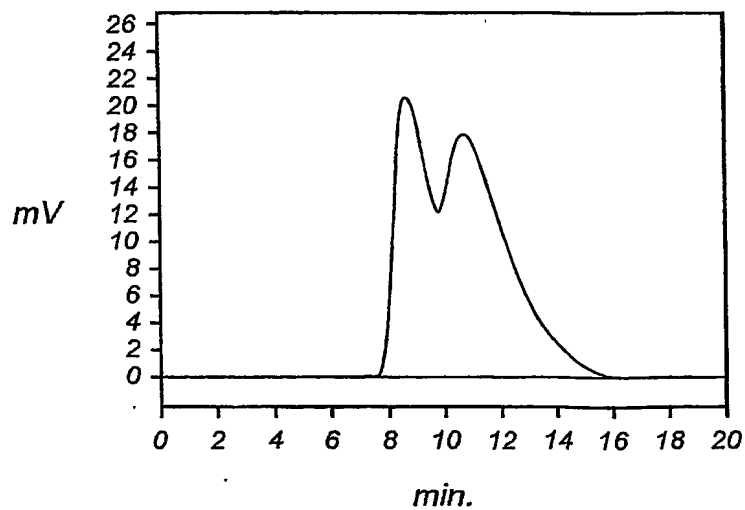
【図 3】



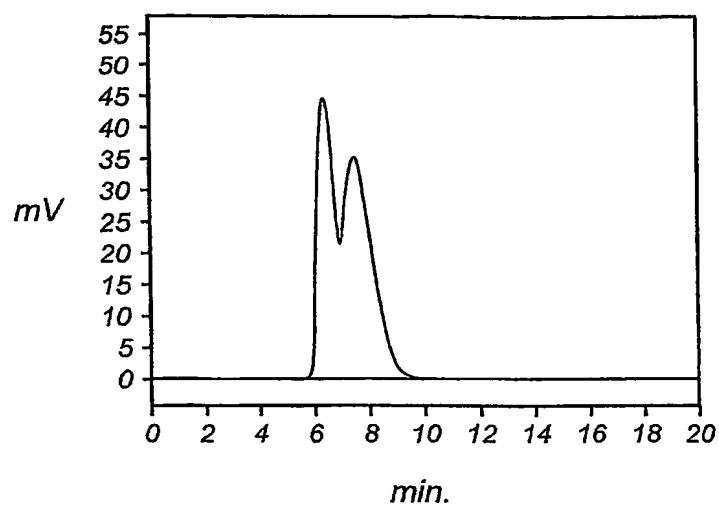
【図 4】



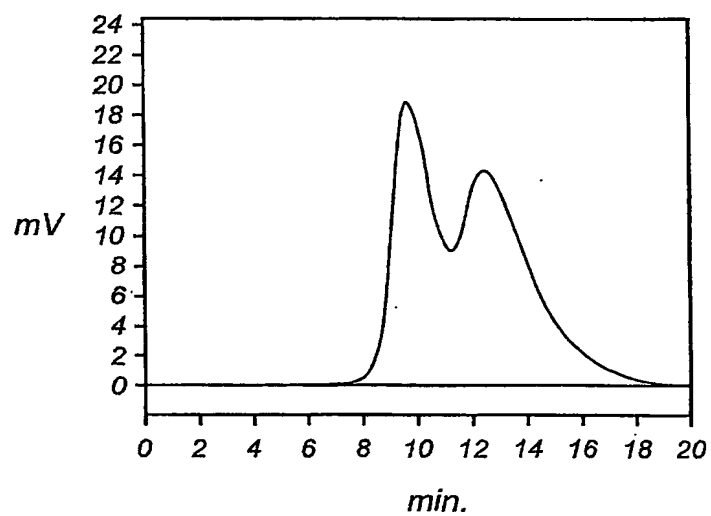
【図 5】



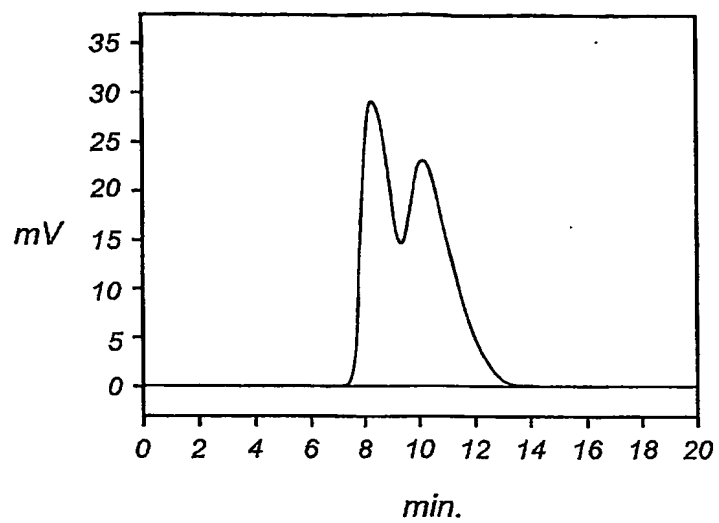
【図 6】



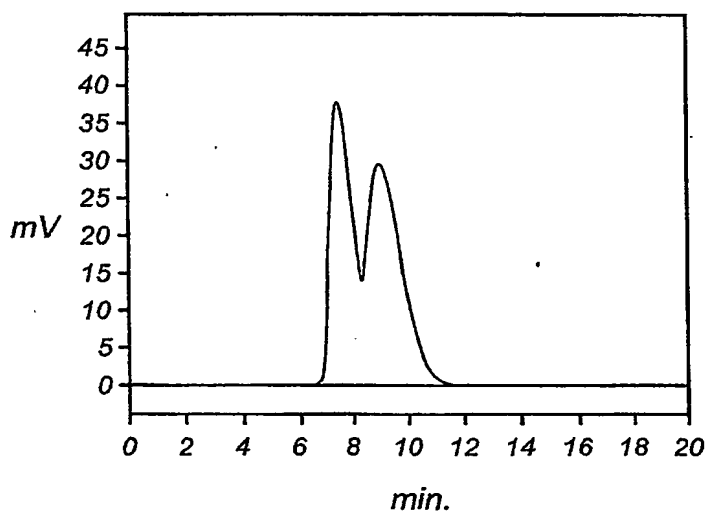
【図 7】



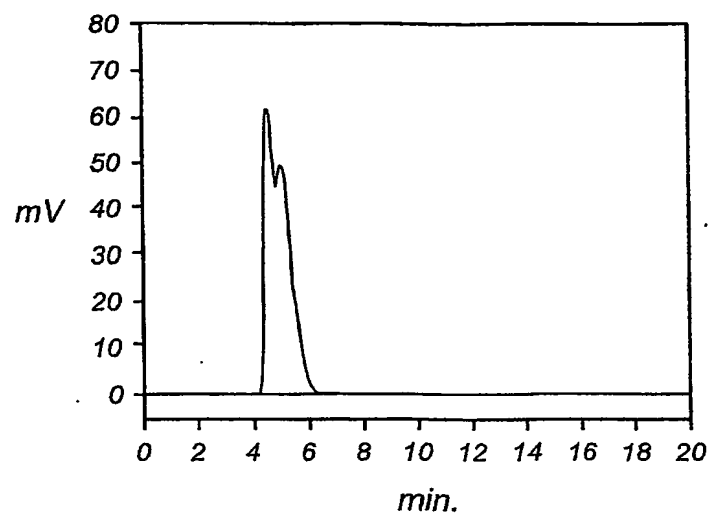
【図 8】



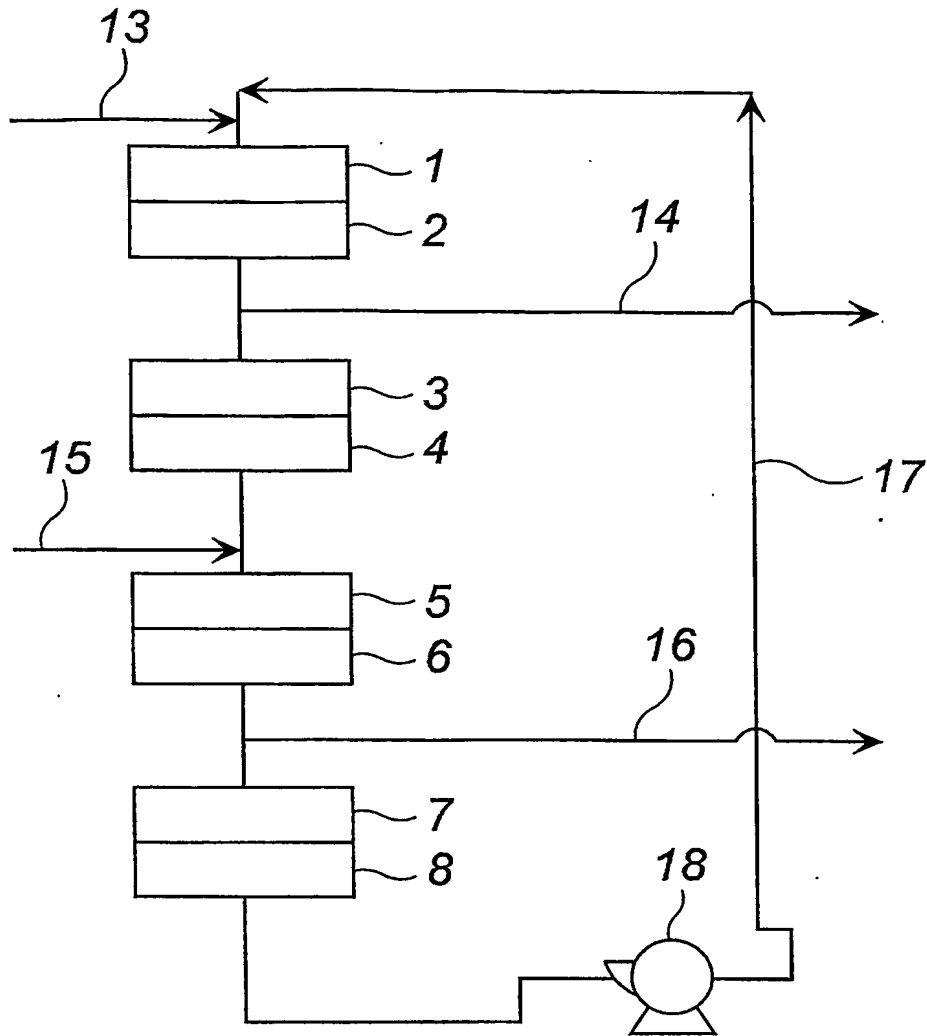
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 多孔質担体に多糖誘導体を均一に担持できる製造方法の提供。

【解決手段】 攪拌装置内において、攪拌操作により、多孔質担体と多糖誘導体溶液とを接触させ、多孔質担体に光学活性な高分子化合物を担持させる製造方法であり、攪拌装置として二軸縦型攪拌装置を用い、多孔質担体に、多糖誘導体の担持量が23質量%以上となるように担持させる光学異性体分離用充填剤の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 9 6 5 3 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 0 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府堺市鉄砲町 1 番地

氏 名

ダイセル化学工業株式会社